

ANNEE 1963

THÈSE

N° 820

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Daniel EISENMANN

né le 27 septembre 1936 à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RESULTATS
D'UNE METHODE DOSIMETRIQUE, DANS LE TRAITEMENT
PAR L'I₁₃₁ DE LA MALADIE DE BASEDOW.

Président : Mr. GILBERT-DREYFUS, Professeur.

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Daniel EISENMANN

né le 27 septembre 1936 à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RESULTATS
D'UNE METHODE DOSIMETRIQUE, DANS LE TRAITEMENT
PAR L'I₁₃₁ DE LA MALADIE DE BASEDOW.

Président : Mr. GILBERT-DREYFUS, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	DOMART (A.)
Séméiologie médicale	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Necker)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARSAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LœPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TROYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophtalmologie			

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie.	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Nous tenons ici à remercier tout particulièrement
Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS, dont l'en-
seignement nous a profondément intéressé et qui
nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Nous voulons également exprimer notre gratitude au Docteur P. GALI, attachée de consultation à la Clinique Médicale de la Pitié, dont la grande compétence, les nombreuses suggestions et les conseils bienveillants nous ont constamment guidé.

HISTORIQUE

Le premier isotope radio-actif de l'iode fut préparé par FERMI en 1934. Quatre ans plus tard, HERTZ et ROBERTS (1), HAMILTON et LAWRENCE (2) l'utilisent en clinique ; en 1942, les premiers résultats thérapeutiques concernant la maladie de Basedow sont publiés (3).

Le retard entraîné par la guerre fait remonter à 1950 les premiers essais en France. Les premières publications françaises concernant des résultats d'ensemble datent de 1953 - 1954 (GILBERT-DREYFUS et Coll. (4). TUBIANA et Coll. (5), FAUVERT et Coll. (6).

PLACE DE L'IODE RADIO-ACTIF DANS LA MALADIE DE BASEDOW

LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Ce sont :

- une saturation iodée permanente (une injection de lipiodol par exemple).
- La gravidité : il est prouvé que la thyroïde fœtale capte l'iode dès la 12ème semaine (23)
- La lactation.
- Les sujets de moins de 20 ans sont systématiquement écartés (risque théorique de carcinogénèse, risque génétique).

LES CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

Elles sont représentées :

- par les sujets jeunes et tout particulièrement la femme en période d'activité génitale. Toutefois, un certain nombre de ces sujets refusent la chirurgie ou nous parviennent après un échec médical (anti-thyroïdiens de synthèse) ou chirurgical.
- Certains goîtres nodulaires s'il existe un doute quant à la bénignité des nodules.

Hors ces cas, l'iode radio-actif réalise une excellente thérapeutique radicale de la maladie de Basedow. Il ne connaît aucune autre contre-indication, il est même particulièrement indiqué dans les formes immédiatement sévères : cardiothyréoses, psychoses basedowiennes.

LE PROBLEME DE LA DOSE

Le problème le plus délicat est d'ordre posologique :

- une dose insuffisante laisse évoluer la maladie ;
de plus, la répétition des traitements décourage le malade en lui faisant perdre un temps précieux. Ainsi, un traitement en 3 dosées s'étale nécessairement sur une année, l'appréciation des résultats de chaque dose ne pouvant guère se faire avant 3 ou 4 mois au minimum.

- Au contraire, une dose excessive crée une hypothyroïdie et c'est là un accident sérieux.

Ainsi, les qualités majeures d'une méthode thérapeutique radio-active du Basedow doivent être :

- un nombre élevé de guérisons au premier traitement,
- un taux d'hypothyroïdies post-thérapeutiques le plus faible possible.

La méthode dosimétrique, dont nous tenterons d'analyser plus loin les résultats, représente une technique particulièrement intéressante : tous les paramètres du calcul de la dose reposent en effet sur une étude biologique préalable, propre à chaque patient.

LA METHODE DOSIMETRIQUE APPLIQUEE A LA PITIE (7)

La connaissance de l'énergie totale libérée dans la thyroïde par une quantité donnée d'I₁₃₁ suppose la mesure de quelques données :

- Le poids du corps thyroïde considère, en grammes
- la période effective de l'iode I₁₃₁ et
- le pourcentage de fixation, caractéristiques individuelles de cette thyroïde.

I - Le poids du corps thyroïde.

A la Clinique Médicale de la Pitié, deux méthodes sont employées :

a - La palpation du goître, lors de l'examen clinique permet, pour des médecins ayant une vaste expérience de la question, d'indiquer approximativement son poids : ainsi une thyroïde non palpable, normale pèse 25 g. Une thyroïde à peine palpable 30 grammes. Et ainsi de suite de 5 en 5 grammes.

Une telle méthode est évidemment très approximative. Mais peu à peu s'est développée une expérience solide, avec l'appui de confrontation anatomo-cliniques, et les chiffres, d'un spécialiste à l'autre, dans le même service, sont étonnamment convergents.

b - La scintigraphie thyroïdienne n'est pas employée de façon systématique ; confrontée, là encore, avec les données de la clinique et les examens de pièces anatomiques, elle permet aussi d'évaluer approximativement le poids du goître. Elle est particulièrement employée quand les corps thyroïdes sont difficiles à examiner : Basedow déjà opérés, goîtres plongeants, etc...

2 - La période effective

C'est le temps au bout duquel la radio-activité thyroïdienne, mesurée au cou après ingestion d'une dose traçeuse, aura diminué de moitié.

C'est la résultante de 2 phénomènes :

- la décroissance radio-active, phénomène purement physique, qui suit une fonction exponentielle,
- l'élimination biologique, qui dans la majorité des cas peut être assimilée à un phénomène exponentiel.
- Dans ces cas, en reportant en coordonnées semi-logarithmiques les activités mesurées en fonction du temps, on détermine graphiquement, pour chaque patient la période effective

exprimée en jours et le pourcentage de fixation extrapolée à T_0 .

- Dans d'autres cas, l'évolution dans le temps des activités thyroïdiennes n'est pas une exponentielle pure. On doit alors se contenter d'une approximation, scindant la courbe, dans la quasi-totalité des cas, en 2 composantes, l'une de période courte, l'autre de période longue, pour obtenir une période effective "résultante".

Si l'on possède ces données, mesurées puis calculées pour chaque cas à partir de l'examen clinique et de l'étude sur 8 jours de la fixation thyroïdienne d'une dose traçeuse, il existe une relation simple qui permet d'évaluer l'énergie libérée dans le corps thyroïde par une dose donnée d' I_{131} . L'unité dosimétrique est le R.A.D. : 1 rad correspond à une quantité d'énergie de 100 E.R.G.S. par gramme de matière irradiée. A l'aide de cette unité, la formule de MARINELLI (8) permet de calculer l'énergie totale libérée dans un tissu par un émetteur β pur. Pour un émetteur $\beta + \gamma$ comme l' I_{131} , la fraction d'énergie totale libérée par les γ de l'isotope dans la thyroïde est suffisamment faible (moins de 10 %) pour permettre un compromis valable en général, dérivé de la formule de MARINELLI (β).

$$D = 17 \times \frac{\mu C}{g} \times T_{eff} \times \%$$

où D = dose en rads fournie par la désintégration totale de l'isotope.

μC = dose d' I_{131} administrée, en micro-curies.

g = poids de la thyroïde en grammes

T_{eff} = période effective, en jours.

% = pourcentage de fixation extrapolé à T_0 .

Or la dose qui semble la plus efficace se situe entre 8.000 et 10.000 rads, selon les études faites à postériori sur un certain nombre de traitements antérieurs à une dosimétrie précise (7).

Ainsi D étant fixé à 10.000 rads, les autres données mesurées, il est aisé de calculer en milli-curies la dose thérapeutique d'I₁₃₁ à administrer.

Dès lors, en théorie du moins, est réalisée une posologie individuelle, précise, à la mesure de chaque patient. Mais cette méthode peut parfaitement être critiquée :

I - Difficulté d'une estimation précise du poids de la thyroïde, même scintigraphiquement.

2 - Surtout, existe-t-il une corrélation précise entre la Teff, mesurée sur dose traceuse et la Teff. réelle, celle de la dose thérapeutique, la seule intéressante ici ?

Certains auteurs ont comparé les caractéristiques de la dose traceuse à celles de la dose thérapeutique chez des Basedowiens :

- SEED et JAFFE concluent, sur 91 cas (9) : les variations vont de 36 % à 175 % des résultats attendus. Chez 64 % des patients seulement, la dose réelle se situe à ± 25 % de la dose prévue.

- FREEDBERG et Coll. estiment (10) :

a - qu'il existe une corrélation satisfaisante entre fixation sur traceur et fixation de la dose thérapeutique ($\pm 8,6$ %).

b - Qu'il existe une erreur moyenne de 11,5 % sur la Teff. de la dose thérapeutique.

c - Que la dose réelle (en r.e.p.) reçue par le corps thyroïde est, en moyenne, de 16,8 % différente de la dose escomptée sur calcul préalable. Encore font-ils remarquer à juste titre que dans le calcul de la dose réelle reçue, le poids du corps thyroïde intervient à nouveau.

3 - L'inégale distribution, dans la glande normale ou pathologique, de la fixation de l' I_{131} rend précaire une dosimétrie fondée sur une irradiation homogène.

4 - Enfin, et cette critique est très générale, il existerait des variations de radio-sensibilité d'un individu à l'autre.

Il apparaît donc clairement que le calcul "sur mesures" de la dose thérapeutique n'a que l'apparence de la grande précision et ces critiques qu'on lui adresse, nous ont vivement impressionné.

C'est la raison pour laquelle il nous a paru intéressant d'en analyser les résultats.

Nous avons revu les dossiers d'une série homogène de basedowiens traités entre février 59 et décembre 61 (il était nécessaire de limiter là cette revue pour bénéficier d'un recul suffisant).

Après avoir défini la technique thérapeutique employée dans le service de notre Maître le Professeur GILBERT-DREYFUS, nous présenterons les résultats globaux des traitements, puis nous tenterons d'analyser plus particulièrement les résultats de lère dose, en fonction des différents paramètres de son calcul. Enfin, après les succès, nous envisagerons les rares incidents imputables à notre thérapeutique.

A LA CLINIQUE MEDICALE DE LA PITIE

La technique thérapeutique est ainsi codifiée :

- Période effective et fixation à T_0 sont déterminées après étude d'une dose traceuse de 3 à 5 μ c (5 points à : 2 h., 6 h., 24 h., 48 h., 8 j.)

- Le poids du corps thyroïde est toujours déterminé, comme nous l'avons expliqué plus haut, par les mêmes médecins.

Enfin, la dose thérapeutique est administrée par voie buccale très rapidement après l'étude de la fixation.

La surveillance biologique après traitement : le patient est reconvoque pour un nouveau bilan 3 à 4 mois après, et de façon très générale, ensuite tous les 4 à 6 mois.

Si l'on estime nécessaire de prescrire une 2ème dose, celle-ci est déterminée suivant la même méthode.

oOo

PRESENTATION DU MATERIEL ETUDIE

Nous avons revu 311 dossiers qui se suivent dans l'ordre chronologique, sans aucune sélection ; 28 patients ne sont pas revenus après leur traitement (nous avons cependant retenu leurs caractéristiques biologiques dans les tableaux représentant l'aspect général de notre population de basedowiens).

I - Distribution des cas en fonction de l'âge et du sexe. (Graphique n° I).

L'histogramme souligne la notion bien connue de l'écrasante prédominance féminine. L'incidence plus grande du Basedow à la maturité est accentuée encore par une présélection (Cette étude n'envisageant que les Basedowiens traités par l'iode radioactif).

2 - Distribution des poids des corps thyroïdes (graphique n° 2)

L'histogramme fait apparaître :

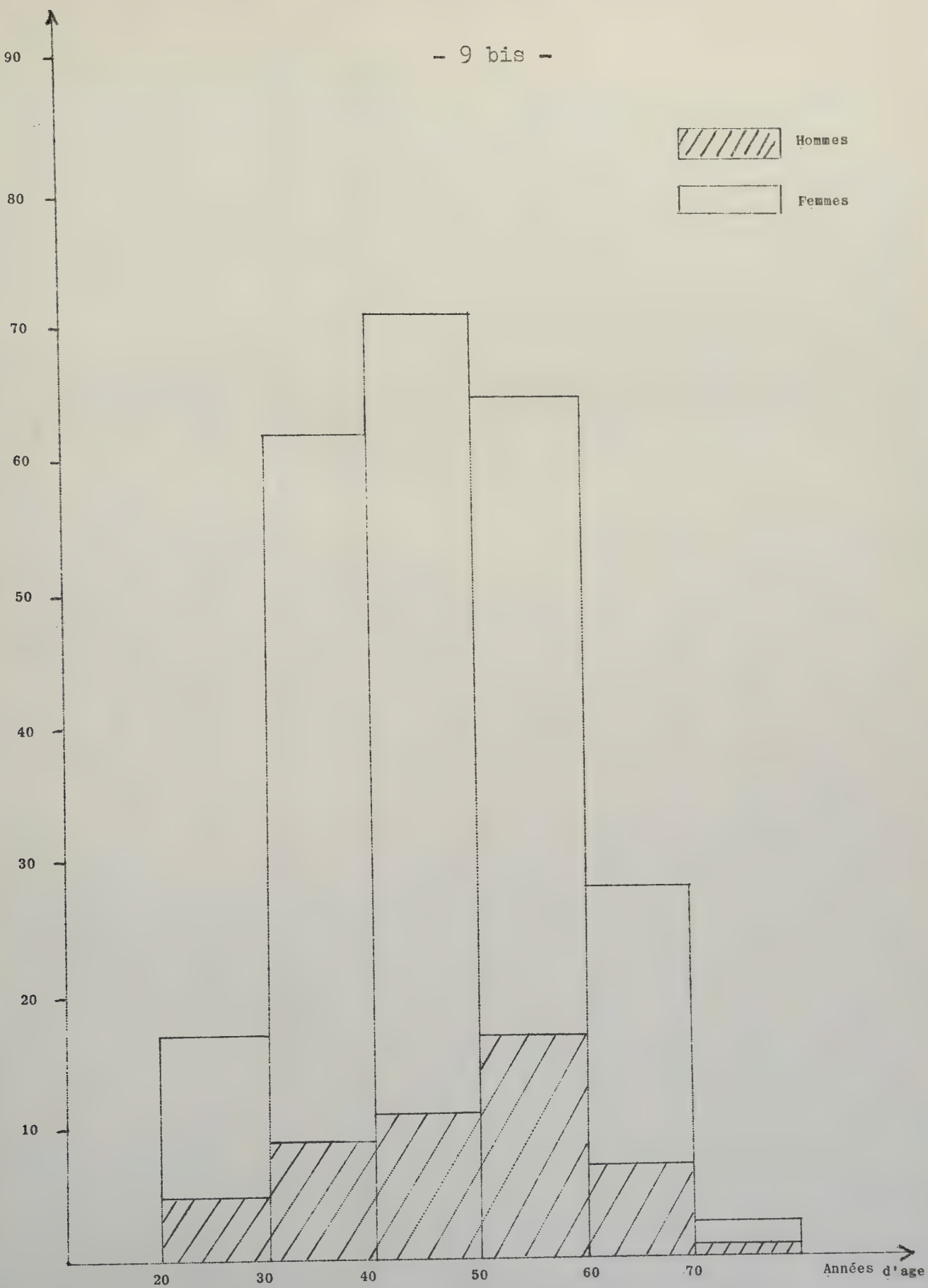
- la rareté des très gros goîtres qui nous parviennent (de nombreux médecins pensent qu'il vaut mieux les opérer).
- La relative rareté des goîtres de 50 à 55 g. est étonnante.

3 - Distribution des cas en fonction des périodes effectives - (Graphique n° 3).

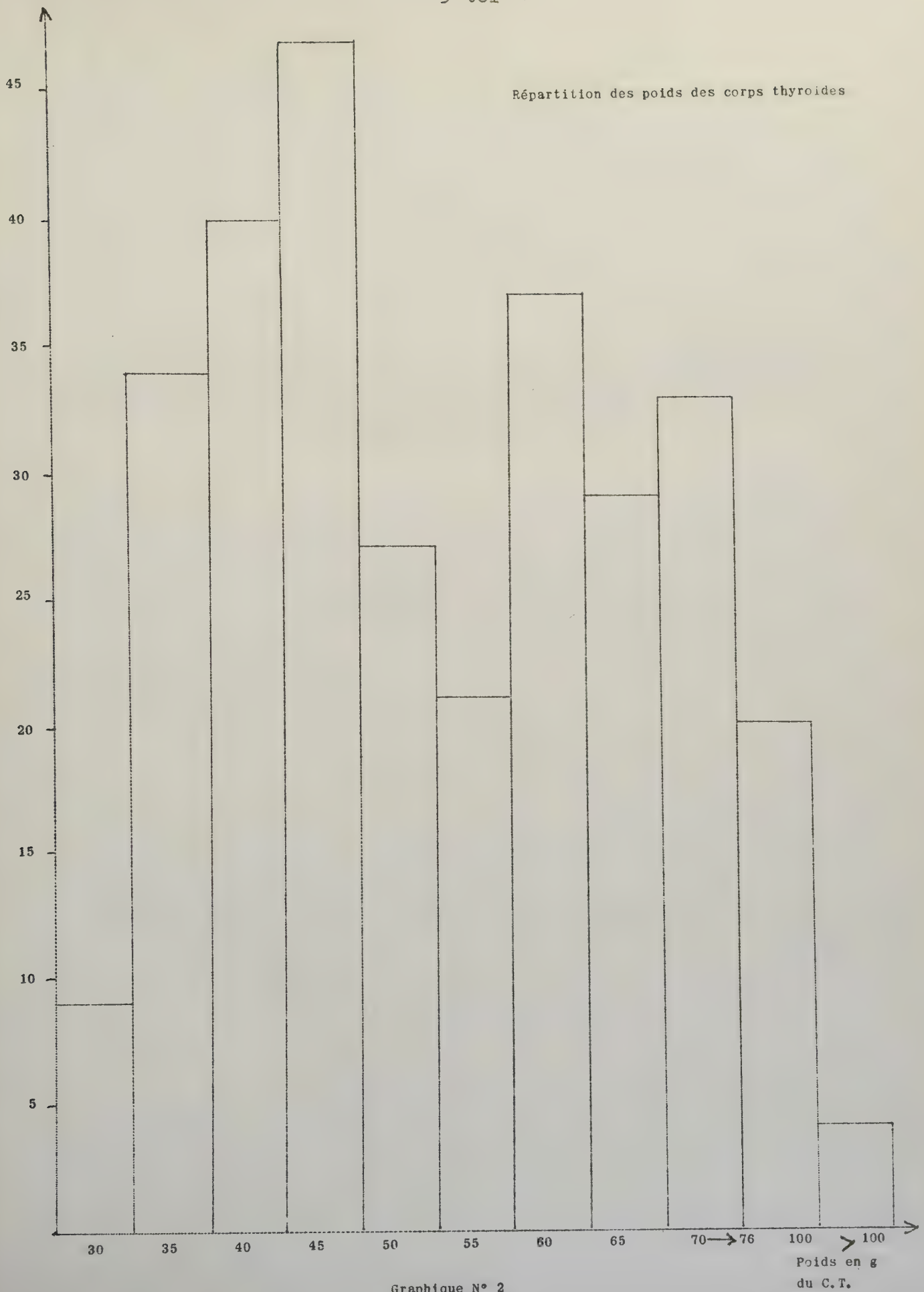
a - Périodes effectives simples

Elles forment 69 % des cas étudiés et se distribuent assez symétriquement autour d'un maximum de fréquence entre 4 et 6 jours (maximum 5-4-3-2-1).

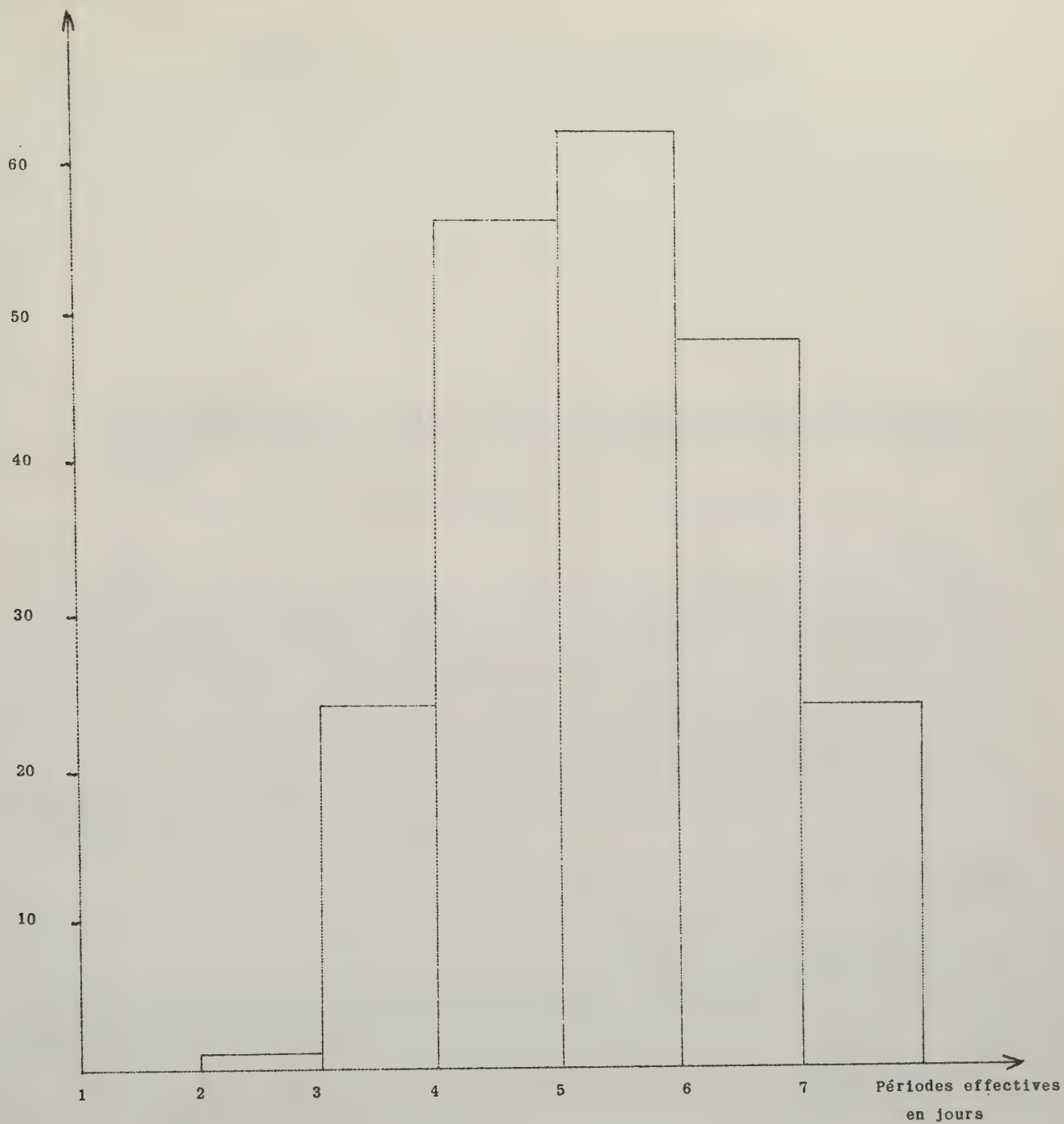
- 9 bis -



Graphique N° 1



Nombre de cas



Graphique N° 3

Répartition des périodes effectives

b - Périodes effectives à 2 composantes.

Elles représentent 31 % de l'ensemble des cas.

LES RESULTATS

A - LES RESULTATS GLOBAUX SUR LES 283 CAS ETUDIES (Graphique n° 4).

Nous les avons scindés en 5 catégories :

I - Les guérisons indiscutables et stables (normalisation du poids, disparition du goître, du syndrome métabolique et neurotonique, normalisation du fond mental). 233 cas soit 82,3% de l'ensemble.

2 - Les hypothyroïdies, durables et franches (c'est-à-dire ayant nécessité au moins 1 an de traitement substitutif) : 22 cas, soit 7,8 % de l'ensemble.

Ces deux catégories conjointes représentent la somme des succès : 255 patients soit 90,1 % des cas.

3 - Les échecs, qui ont dû être confiés aux chirurgiens : 5 cas soit # 1,5 %.

4 - Les reculs insuffisants malgré une amélioration notable : 19 cas soit # 7 %.

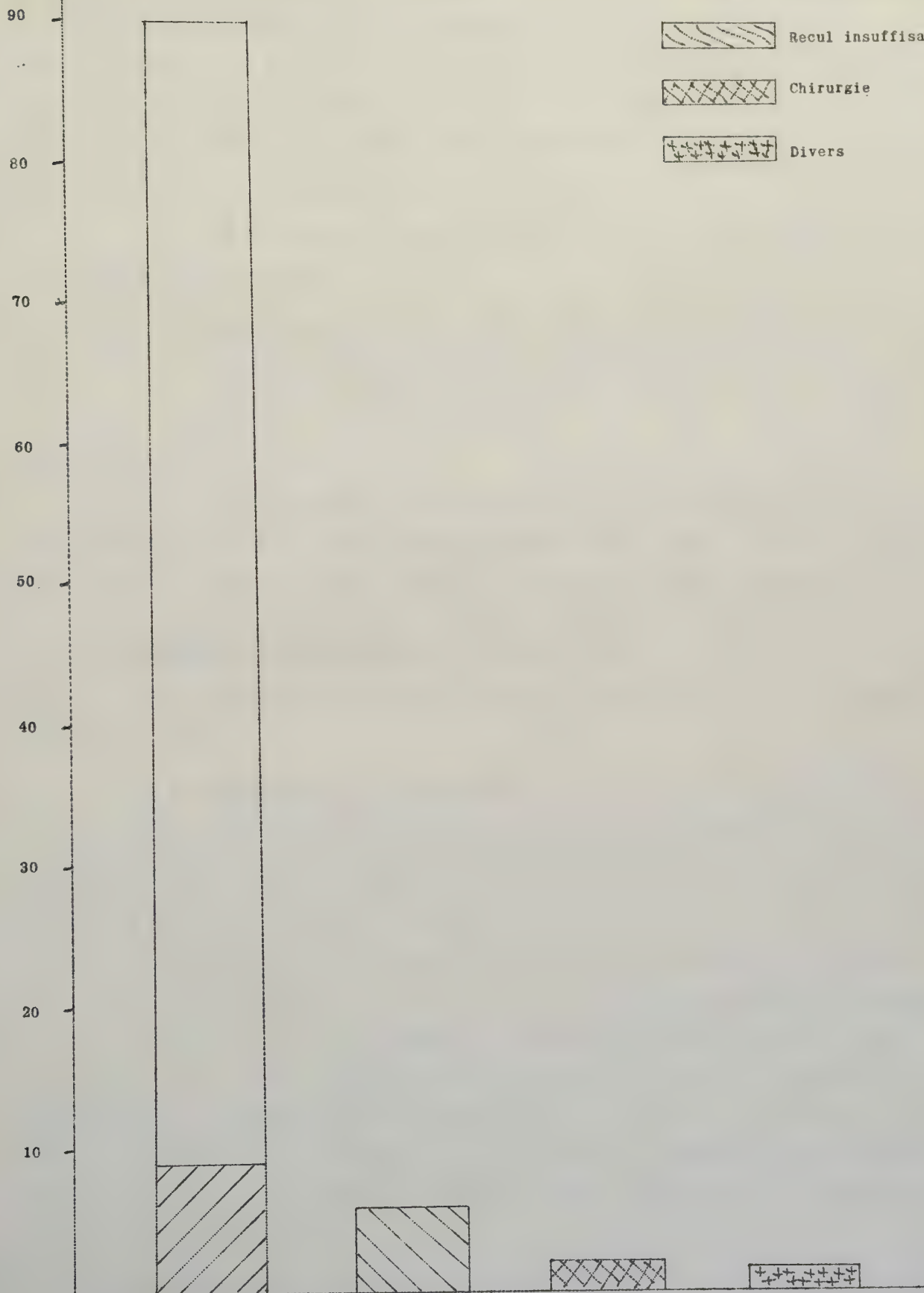
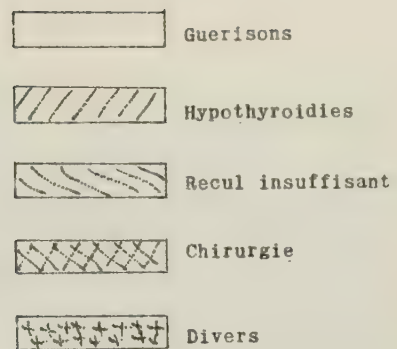
5 - Certains cas très particuliers ont été isolés 4 cas # 1,4 %.

Ces résultats globaux sont, à très peu de choses près, superposables à toutes les statistiques récentes que nous avons pu consulter (II, I2, I3, I4, I5, I6, I7, I8) et cela indépendamment de la méthode posologique employée !

100

Pourcentages sur 283 cas

- 10 bis -



Graphique N° 4

Il est très frappant de constater, par exemple, que la méthode du "rendement biologique" (7) (19) appliquée les premiers temps dans le service du Professeur GILBERT-DREYFUS, méthode qui tenait à peine compte du poids du corps thyroïde, donnait presque exactement les mêmes résultats bruts :

De 1952 à 1956, sur 304 cas :

- 270 succès (89 %) comprenant 30 hypothyroïdies (10 % des cas traités)

- 34 échecs soit 11 %

Rappelons que nous obtenons, sur 283 cas : 255 succès (90,1 %) comprenant 22 hypothyroïdies (7,8 % des cas traités), 28 échecs (avec le recul actuel) soit 9,9 %.

Nous verrons cependant que notre méthode actuelle peut d'une part être très sensiblement améliorée et que, d'autre part, elle permet un plus grand nombre de succès immédiats.

B - NOMBRE DE TRAITEMENTS NECESSAIRES

Sur les 283 malades suivis, les résultats se répartissent ainsi :

I - Résultats de 1ère Dose

160 patients sont guéris ; mais 13 d'entre eux font une hypothyroïdie durable. Ainsi plus de la moitié de nos patients (56,5 %) sont guéris au 1er traitement.

La méthode du "rendement biologique" donnait 45,5 % de guérisons immédiates. Il y a donc avec la méthode dosimétrique un net progrès. Mais on pourrait s'attendre à ce que le taux croissant de succès d'emblée s'accompagne d'une incidence plus importante d'hypothyroïdies immédiates : nous en trouvons 7,9 % avec le rendement biologique, 8,8 % avec la méthode dosimétrique. Il nous semble que cette différence est négligeable, compte tenu des progrès réalisés.

2 - Résultats de 2ème dose

123 malades ont été traités 2 fois.

75 d'entre eux sont guéris, soit environ 61 % de ceux qui reçoivent une seconde dose. Là encore, le résultat inclut 10 nouvelles hypothyroïdies. L'incidence particulièrement élevée des hypothyroïdies, si on la rapporte au nombre de guérisons de seconde dose (ce qui nous paraît le plus logique) illustre bien la difficulté de l'attribution du second traitement * ; aussi pensons-nous que tout l'effort doit porter sur les résultats de 1ère dose ; c'est pour cela que nous les analyserons particulièrement.

3 - Résultats de 3ème dose

Sur les 48 patients qui restent et qui ont reçu 3 doses, nous observons 20 guérisons soit 41 % de réussite, dont 2 hypothyroïdies.

C - ANALYSE DES RESULTATS DE 1ère DOSE

Il nous a paru très difficile de comparer les résultats du Basedow vierges de tout traitement à ceux du Basedow déjà traités médicalement (anti-thyroïdiens, Lugol). En effet, ces traitements médicaux sont trop hétérogènes dans leur posologie et leur durée d'administration.

Cependant CROOKS (20) et CHAPMAN (21) ont montré clairement qu'un traitement préalable par anti-thyroïdiens de synthèse conduisait à une multiplication des doses.

a - Résultats en fonction des périodes effectives.

I - Périodes effectives simples

Parmi nos patients ayant une T. eff. simple nous observons 56,5 % de succès immédiats. Dans le détail (cf. tableau

* et probablement, nous y reviendrons, la nécessité d'un recul de surveillance plus grand.

Périodes Effectives	Nombre total de cas	Nombre de cas suivis	Guérisons à la 1ère dose	Hypothyroïdies à la 1ère dose	% de Guerre à la 1ère dose
2 à 3 j.	1	0	0	0	0
3 à 4 j.	24	22	13	2	68 %
4 à 5 j.	56	50	33	4	74 %
5 à 6 j.	62	57	35	3	66,6 %
6 à 7 j.	48	44	20	0	45,4 %
Au-dessus de 7	24	20	9	1	50 %
A double com- posante	88	84	37	3	47,6 %

TABEAU N° 1 - GUERISONS IMMEDIATES ET T. EFF.

n° I), sur notre petit nombre de cas, il semble que le taux de réussites immédiates diminue dans les groupes de période effective longue.

2 - Périodes effectives à 2 composantes

Dans ce groupe, nous n'observons que 47,6 % de guérisons à la 1ère dose. Nous tenterons plus loin d'expliquer ces phénomènes.

b - Résultats en fonction du poids du corps thyroïde

Ici les résultats sont très frappants : Nous avons réuni les poids voisins de 5 en 5 grammes (30 + 35 g. etc...) pour plus de netteté (graphique n° 5) :

Il est manifeste que le taux de réussite sur dose unique décroît quand le poids de la thyroïde augmente.

Quelles explications en donner ?

- La première tient à la technique d'appréciation du poids des goîtres, nous n'y reviendrons pas,

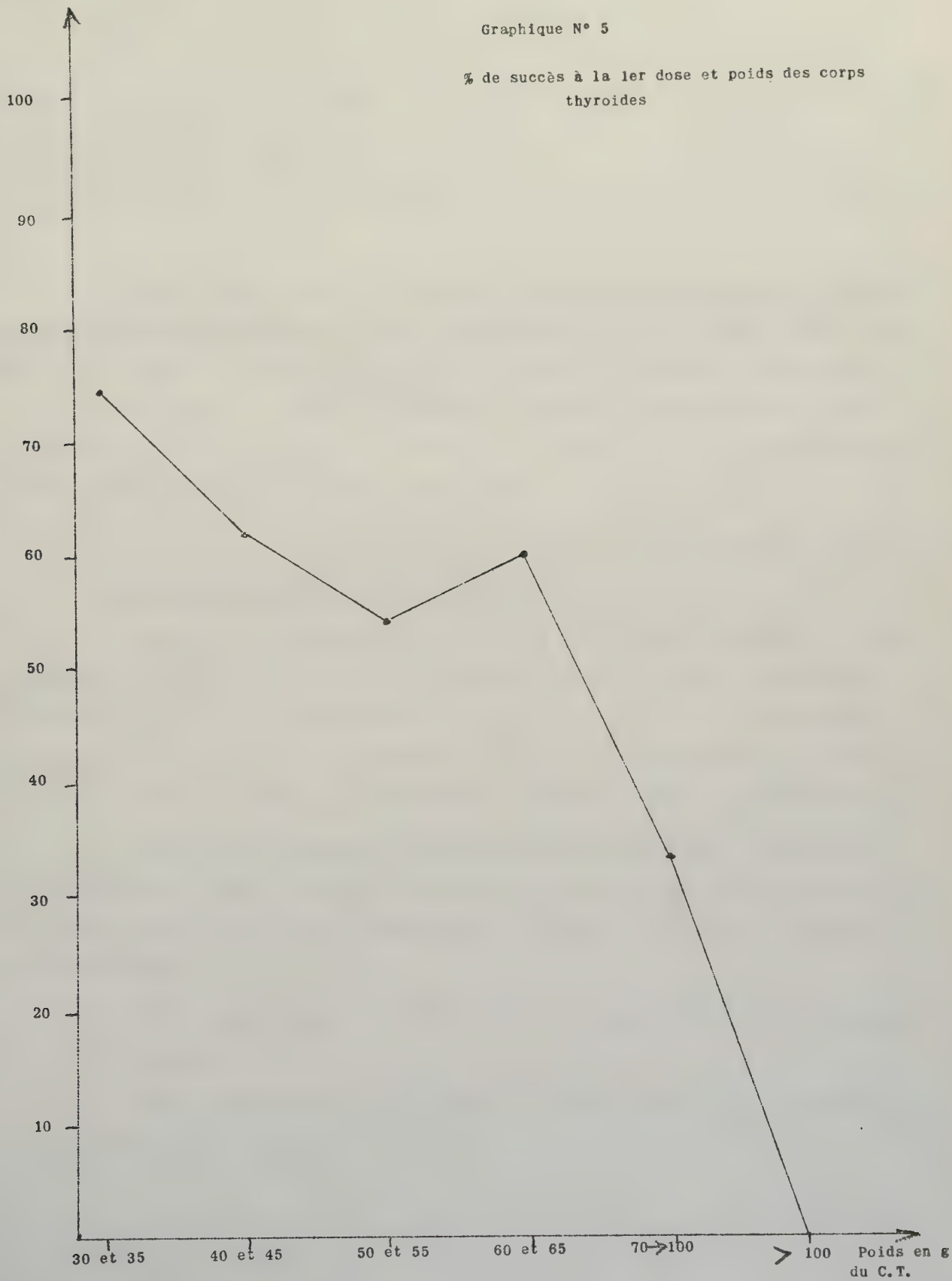
- la seconde se vérifie aisément : les goîtres basedowifiés, particulièrement hétérogènes fonctionnellement se recrutent pratiquement tous parmi les goîtres supérieurs à 60 grammes. Leur petit nombre (30 cas) ne rend pas compte de tous les échecs.

- la troisième, le rôle des anti-thyroïdiens de synthèse administrés avant notre thérapeutique est vraisemblable. Mais nous ne l'avons pas analysé ici.

- Enfin, on pouvait se demander si le poids du corps thyroïde, n'avait pas un rapport quelconque avec la période effective.

- d'une part, en regroupant les T. eff. des sujets, dont le corps thyroïde pèse entre 35 et 50 g. nous trouvons une T. eff. moyenne de 5,2 jours.

% de succès à la 1ere dose



- Dans un groupe comparable, dont les poids s'étendent de 55 à 70 g., la T. eff. moyenne est de 5, 6 jours. D'autre part, les périodes effectives à double composante paraissent proportionnellement plus fréquentes à mesure que le poids du corps thyroïde augmente, atteignant près de la moitié des cas dans le groupe des goîtres de plus de 70 g., alors qu'en deça, elles ne représentent, pour chaque catégorie que 25 à 30 % des cas.

Pour être significatifs, ces faits demandent à être vérifiés sur une beaucoup plus grande échelle. De plus, s'il paraît que, dans l'ensemble de nos cas, les périodes effectives s'allongent quand le corps thyroïde augmente, on devrait, les 2 grandeurs variant dans le même sens, assister à un certain degré d'auto-correction de la dose calculée.

C - RESULTATS DE 1ère DOSE EN FONCTION DE LA METHODE D'ESTIMATION DU POIDS DU CORPS THYROÏDE.

Nous ne disposons que de 38 cas pour lesquels la cartographie a servi initialement à déterminer le poids du corps thyroïde ; Quant aux résultats de première dose, il n'apparaît aucune différence avec la méthode clinique d'estimation : sur 38 malades, 20 guérisons immédiates (53,8 %) dont 2 hypothyroïdies.

Enfin de compte, les résultats que nous présentons ne modifient en rien la grande valeur de l'examen scintigraphique qui reste particulièrement indiqué lorsque l'examen clinique est difficile.

d - Les résultats de 1ère dose en fonction de la dose en rads.

Ces résultats illustrent parfaitement les difficultés du traitement isotopique :

- Pour les 56 premiers malades de notre statistique, une dose de 8.000 rads avait été retenue :

- nous observons 26 guérisons à la 1ère dose, soit 46,4 % (dont une seule hypothyroïdie définitive)

- Pour les 227 cas suivants, une dose de 10.000 rads a été retenue :

- nous avons là 59 % de guérisons à la 1ère dose, mais 12 hypothyroïdies.

Il est certain qu'il vaudrait mieux ~~re~~tenir la dose de 8.000 rads pour diminuer l'incidence des hypothyroïdies immédiates. Mais, corrélativement, un plus grand nombre de sujets devraient recevoir des doses multiples. Le résultat global se chiffrerait par une perte de temps certaine, et peut-être, comme dans nos cas par un taux d'hypothyroïdies finales identique (~~#~~ 8 %). Il est vraiment beaucoup plus difficile ~~x~~ d'attribuer correctement la seconde ou la troisième dose que la première. L'examen des résultats d'ensemble nous montrait déjà que l'incidence des hypothyroïdies reste constante et tendrait même à croître lors de la répétition des traitements.

~~x~~ en raison de l'infidélité de la plupart des signes biologiques, de leur possible dissociation avec l'état clinique.

A - LES ECHECS

5 patients ont dû être opérés.

- Une femme de 53 ans, porteuse d'un goître depuis 18 ans, récemment basedowifié. Est améliorée par une 1ère dose mais à l'examen se confirme l'impression d'un nodule déjà noté au 1er examen clinique.

La cartographie faite alors montre qu'il s'agit d'un noyau froid. L'histologie post-opératoire est formelle : il s'agit d'un "noyau hyperplasique". Le diagnostic se discute donc entre : un adénome toxique, remanié par une dose insuffisante, ou un goître basedowifié avec nodule d'involution.

- Une femme de 31 ans, malade depuis 1 an, porteuse d'un goître de 130 g., reçoit une dose de 18,5 mc. inopérante tant sur le volume du goître que sur les signes de thyrotoxicose. Une seconde dose devrait être donnée. Mais la seconde courbe de fixation est telle (deux composantes : 4, 6 j., et 0, 5 j. II % et 55 %) qu'une dose de 30 mc. devrait être encore prescrite. On y renonce étant donné son âge.

- Un homme de 51 ans est traité 2 fois à 4 mois d'intervalle : aucune modification fonctionnelle le goître apparaît franchement multinodulaire, de 70 g. Il est opéré et depuis hypothyroïdien.

- Une femme de 62 ans reçoit, en 2 fois, 40 mc. pour un Basedow récent ; les signes de thyrotoxicose, atténués, persistent cependant. Une 3ème dose de 30 mc. serait encore nécessaire compte tenu de la courbe de fixation. Intervention.

- Une femme de 53 ans, porteuse d'un goître de 70 g. est traitée 2 fois. Cette amélioration clinique laissant espérer la guérison ; mais survient un choc affectif (infarctus de son mari,) et en 15 jours, augmentation très marquée du goître (entre 150 et 200 g.) et parallèlement, réinstallation de signes

de thyrotoxicose très intense. Comme elle avait déjà reçu 49 mc. I5, compte tenu du volume du goître, il faudrait encore une dose considérable. Elle est opérée et actuellement hypothyroïdienne.

B - LES CAS PARTICULIERS

Les femmes jeunes traitées par l'I I3I, sont toujours averties du risque que court le fœtus si elles sont enceintes peu après le traitement. Pour les frapper psychologiquement, on engage leur responsabilité en leur faisant signer la formule suivante :

"Je suis prévenue des dangers (pour le fœtus) d'une conception dans les 2 mois pleins qui suivent l'absorption de la dose d'I I3I, mes dernières règles datent du....."

S'il existe la moindre irrégularité menstruelle, une réaction biologique de grossesse est pratiquée avant traitement.

I - Une femme de 42 ans cependant est enceinte 2 mois après son traitement à l'I I3I. Reconvocée à plusieurs reprises, elle n'est jamais revenue et nous ne savons rien sur les suites. De tels cas ont été déjà signalés par différents auteurs (22, 23) qui n'ont jamais, avec ce délai, noté d'incidence sur la conception.

2 - Une autre patiente est traitée et non améliorée très peu après le traitement elle est enceinte et fait une fausse-couche au 3ème mois. Il s'agit peut-être d'une complication propre à la maladie de Basedow, cette patiente n'ayant pas été guérie ; peut-être aussi s'agit-il d'une fausse-couche provoquée.

3 - Une femme de 56 ans étant entrée à 53 ans dans le basedow par un épisode mélancolique. Elle est traitée en mai 60 à la Pitié, puis retourne en Province. Une lettre de son mari nous apprend son suicide en mars 62 : elle venait de perdre plusieurs proches parents et semblait simultanément avoir rechuté malgré une nette amélioration.

4 - Une femme de 51 ans reçoit 4,5 mc. pour un basedow récent. 3 semaines après, elle se plaint d'une tuméfaction axillaire qui s'avère être un lympho-sarcome lymphoblastique très envahissant. On a pu éliminer formellement par la scintigraphie l'hypothèse d'une métastase ganglionnaire d'un épithélioma thyroïdien indifférencié. Il s'agit donc là d'une coïncidence, car la très faible dose et le délai de survenue de la lésion permettent d'éliminer toute relation de cause d'effet.

5 - Enfin une patiente de 52 ans très améliorée par une dose reste cependant discrètement thyrotixique tant cliniquement que biologiquement. Mais son psychiatre, à qui l'on demande l'accord pour une 2ème dose préfère qu'elle reste sur le versant hyperthyroïdien.

C - LES COMPLICATIONS COMMUNES A TOUT TRAITEMENT RADICAL DE BASEDOW.

Nous n'envisagerons ici que celles qui se sont présentées à nous au cours de la présente étude : les exophtalmies, les poussées thyrotoxiques post-thérapeutiques, les hypothyroïdies. Nous n'en n'avons pas rencontré d'autres.

I - Les exophtalmies

Nous assistons très fréquemment, même après guérison à une augmentation discrète et stable de la protrusion oculaire initiale (augmentation de 1 à 3 mn. à l'exophtalmomètre de HERTEL). Cette majoration de la protrusion est souvent compensée, esthétiquement parlant, par la disparition de la rétraction palpébrale supérieure (I9) et cette séquelle est souvent inapparente.

A l'opposé, 10 patients sur 283 ont dû être traités médicalement pour une exophtalmie beaucoup plus importante. Parmi eux, nous n'avons observé aucune évolution défavorable. L'exophtalmie s'est stabilisée autour de 23 à 25 mm. Un oedème palpébral et une protrusion franche (> 18 mm.) étaient déjà notés au 1er examen chez 7 sur 10 d'entre eux.

2 - Poussées thyrotoxiques post-thérapeutiques.

Nous n'en relevons que 4 cas, d'expression clinique relativement fruste : 3 semaines à 1 mois après le traitement, ces patients ont noté une très nette exacerbation de leurs troubles : nervosité, soif, diarrhée très intense, tachycardie. Ces troubles se sont spontanément amendés en quelques jours.

3 - Les hypothyroïdies post-thérapeutiques

Elles représentent en fin de compte l'inconvénient majeur du traitement (26)).

a - Les hypothyroïdies transitoires

Elles sont marquées cliniquement par une prise de poids excessive, des crampes, une frilosité, une constipation notables. Elles régressent en 8 mois à 1 an après le traitement radio-actif.

Habituellement, les signes biologiques sont cohérents le métabolisme est très bas et le cholestérol s'élève rapidement. Ils se normaliseront plus tard que l'état clinique. La courbe de fixation est variable.

Nous avons observé 30 cas d'hypo-thyroïdies transitoires qui sont revenues sans ambiguïté à l'euthyroïdie. 4 d'entre elles ont eu cependant un traitement substitutif, qui a pu être supprimé.

b - Les hypothyroïdies durables.

Nous les avons définies comme nécessitant un traitement substitutif de plus d'un an après la dose d'I 131.

Nous en avons compté 25 dans notre exposé initial des résultats globaux : parmi elles figurent quelques cardiomyopathies, pour lesquelles il faut frapper vite et fort et là, l'hypothyroïdie est, à l'évidence un moindre mal (24).

4 - Les tableaux dissociés rencontrés lors de la surveillance.

1) Quand un patient cliniquement euthyroïdien se présente avec les examens biologiques d'un hypothyroïdien, et c'est une éventualité assez fréquente au cours des premiers mois qui suivent le traitement, il n'y a pas de problème, seule une surveillance est de mise.

2) Il est beaucoup plus difficile de trancher quand le patient, encore légèrement nerveux et trémulant, nous présente un ou plusieurs examens biologiques qui vont dans le sens de l'hyperthyroïdie :

- Nous ne parlerons pas de l'aspect de la courbe de fixation qui peut affecter tous les types : 2 de nos patients ont reçu une deuxième dose alors qu'ils présentaient pour toutes anomalies une courbe avec fixation très haute et précoce avec de fuite. Ils ont versé dans l'hypothyroïdie définitive.

- L'iode protéique (P.B.I.) peut rester anormalement élevé pendant de longs mois voire des années après I 131 (II, 23) 2 de nos patients ont été traités à tort une seconde fois alors que la seule anomalie persistante était un P.B.I. à II γ et I4 γ . Leur état clinique était satisfaisant. Ce sont maintenant des hypothyroïdiens.

- Le métabolisme basal - le cholestérol total. Ils varient habituellement rapidement. Une hypercholestérolémie avec M.B. abaissé se voit fréquemment à peu de temps du traitement en l'absence d'hypothyroïdie clinique. Là aussi, on peut observer une dissociation dans l'autre sens : cholestérol bas, M.B. élevé coexistent parfois quelque temps avec une normalisation clinique.

- Il semble donc qu'à court terme, seul l'état clinique permet de juger de l'opportunité d'une autre dose. Au moindre doute, seule la convergence des signes biologiques pourra peser dans la balance. Par contre, une anomalie isolée ne sera jamais prise en considération.

Les hypothyroïdies tardives.

A long terme, toutes les statistiques avec grand recul notent le même phénomène : l'augmentation progressive des hypothyroïdies :

- WERNER, l'année du traitement note 7,6 % d'hypothyroïdies. Plus tard, une nouvelle tranche de 7 % vient s'y ajouter.

- CASSIDY et ASTWOOD voient doubler le nombre d'hypothyroïdies entre la 1ère année et la 5ème année après traitement.

- BELING et EINHORN (25) trouvent moins d'un an après 7,46 % d'hypothyroïdies, 7 ans après, 26,5 %.

Il est certain que notre statistique n'a aucune chance d'échapper à une détérioration de ce type * ; les différents auteurs cités soulignent le fait que les hypothyroïdies tardives se recrutent surtout parmi les hypothyroïdies transitoires ; il est donc particulièrement important d'en tenir rigoureusement le compte.

* Les techniques posologiques de ces auteurs étant à peu de chose près les mêmes.

C O N C L U S I O N

Cette revue de 283 cas traités par la méthode dosimétrique permet de penser que de sensibles progrès ont été réalisés sur la méthode du "rendement biologique."

- Si les résultats globaux n'ont guère changé, les traitements rapidement efficaces sont nettement plus nombreux et cela sans entraîner de majoration importante du taux d'hypothyroïdies immédiates.

- La revue des résultats de première dose justifie à notre avis :

- d'une part le choix de la dose standard de 10.000 rads.

- d'autre part, l'adoption d'un coefficient de correction, majorant la dose des gros goîtres.

- Nous n'avons pas trouvé de relation nette et significative entre période effective et succès immédiat.

Enfin, nous n'avons pas eu à déplorer parmi nos patients un seul accident sérieux qui puisse être imputé à notre thérapeutique.

La technique dosimétrique nous paraît donc un progrès; On doit pouvoir l'améliorer encore considérablement en cherchant une méthode plus précise d'évaluation du poids du corps thyroïde.

Ainsi, bien qu'il ne soit pas aussi parfaitement au point qu'on le souhaiterait le traitement par l'iode I3I nous paraît au total et de beaucoup le meilleur traitement de la maladie de Basedow.

oOo

Vu, le Président de Thèse
Professeur GILBERT-DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - HERTZ - ROBERTS - EVANS -

Radio-active iodine as an indicator in study of thyroid physiology
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1938, 38.

2 - HAMILTON - LAWRENCE -

Recent clinical developpments in therapeutic applications of radiophosphorus and radio-iodine.
J. Clin. Investig. Sept. 1942, 21.

3 - HERTZ - ROBERTS -

Applications of radio-iodine in therapy of Grave's disease.
J. Clin. Investig. Sept. 1942, 21.

4 - GILBERT-DREYFUS, AMBROSINO, ZARA, TRIANTAPHYLLIDIS -

Traitement de la maladie de Basedow par l'iode radio-actif.
Presse Méd. Juin 53, 61 : 45, 941-943.

5 - TUBIANA, DUTREIX et GRINBERG -

Résultats du traitement de 115 cas d'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.
Presse Méd. Juin 1953, 61 : 39, 807-809.

6 - FAUVERT, NICOLLO -

Traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.
Semaine des Hôpitaux, 1954, p. 4237.

7 - GILBERT-DREYFUS, ZARA, SAVOIE, SEBAOUN, GALI -

Intérêt diagnostique et thérapeutique des courbes de fixation thyroïdienne de l'I I31.
Vème réunion des Endocrinologistes de Langue Française
1959 - Masson Edit. pp. 29-51.

- 8 - MARINELLI, QUIMBY, HINE -
Am. J. Roentgenol. 59 - 260, 1948.
- 9 - SEED - JAFFE -
Radiology - 63 - Oct. 1954.
- 10 - FREEDBERG et Coll.
J. Clin. Endocrinology 12 - 86 - III Janv. 1952.
- 11 - DE GENNES J.L., COCOVINIS, FAUVERT -
Sem. Hôp. Paris 1959, 35, 20.
- 12 - VOLPE et Coll.
Radio-active iodine in the treatment of hyperthyroidism. The Canadian Medical association Journal -
83 - 84 - Déc. 1960, Jan. 1961.
- 13 - CHAPMAN, MALOOF -
The use of I.R.A. in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism Ten years experience.
Medecine - 34 (1955).
- 14 - RUBENFELD et Coll. -
Rational dosage in I 131 treatment for hyperthyroidism.
Radiology Vol. 75 n° 2 - Août 60.
- 15 - DEGOVIN et Coll. -
Thyrotoxicosis treated with small repeated doses of radio-active iodène.
AMA. Arch. Intern. Med. 104 (1959), 959.
- 16 - CASSIDY et ASTWOOD -
New Engl. J. Med. 261 (1959) 53.
- 17 - BAUER, BLADH, A.M.A.
Arch. Intern. Med. 99 (1957), 194.
- 18 - Radio-iodine Treatment of toxic goître and of Heart Disease.
Symposium International Université de Liège 1959.
- 19 - M. ZARA -
Résultats du traitement de l'hyperthyroïdie par l'I 131. Quatre ans d'expérience - Masson Edition.

20 - CROOKS et Coll.

A Clinical method of assessing the results of Therapy
in Thyrotoxicosis.
Lancet, 1960, II - 397.

21 - Médecine et Hygiène - 1962 - 534, 60-65.

22 - BLOOMFIELD et Coll.

Brit. Méd. J. 1959 - I, 63.

23 - JALLUT -

Journal Suisse de Médecine - 8, 1962.

24 - GILBERT-DREYFUS, ZARA, SAVOIE, GALI :

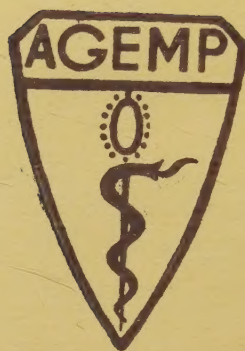
Cardiothyrioses et IRA Thérapie.
Rev. Française d'endocrinologie Clinique - I, 3 -
1960.

25 - BELING et EINHORN -

Incidence of hypothyroidism and recurrences following
I I3I treatment of hyperthyroidism.
Acta Radiologica - Oct 61 - Vol. 56.

26 - SOUCHET -

Les hypothyroïdies après traitement par l'I I3I.
Thèse Paris 1952 - Foulon impr.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante

PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90